GUIDELINE CONCERNING THE SAFETY AND PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF NOVEL FIBRE SOURCES AND FOOD PRODUCTS CONTAINING THEM

Guideline No. 9
Issued by the Food Directorate
Health Protection Branch
Health Canada
Ottawa, Ontario
K1A 0L2

Revised November 1997

Contents

Guideline Concerning the Safety and Physiological Effects of Novel Fibre Sources and Food Products Containing Them

Appendix 1: Proposed Guidelines for Clinical Studies

Appendix 2: Guideline for Planning and Statistical Review of Clinical Laxation Studies for Dietary Fibre

GUIDELINE CONCERNING THE SAFETY AND PHYSIOLOGICAL EFFECTS OF NOVEL FIBRE SOURCES AND FOOD PRODUCTS CONTAINING THEM

1. Introduction

1.1 Purpose

This guideline explains further the policy outlined in Information Letter (I.L.) No. 736[1], Dietary Fibre, with respect to new or novel fibre sources.

In keeping with the definition used in I.L. No. 736, "novel fibre" or "novel fibre source" means a food that is manufactured to be a source of dietary fibre, and

a) that has not traditionally been used for human consumption to any significant extent, or

b) that has been chemically processed, e.g. oxidized, or physically processed, e.g. very finely ground, so as to modify the properties of the fibre contained therein, or

c) that has been highly concentrated from its plant source.

There are safety considerations unique to novel fibre sources which must be taken into account in the evaluation of their acceptability as foods. Also, since knowledge of the physico-chemical nature of the dietary fibre in a food cannot reliably predict the potential benefit of that food, the physiological efficacy of the food must be demonstrated by scientific evidence.

I.L. No. 736 indicates that, if a novel fibre source or novel fibre-containing product is not safe for human consumption, it may be in violation of Section 4 of the Food and Drugs Act. Similarly, if a product is represented as containing dietary fibre, but does not have the effects the public has come to expect of dietary fibre, the product may be in violation of Subsection 5(1) of the Act. This guideline has been developed, therefore, to assist manufacturers in identifying the procedures which will be considered to verify the safety and physiological efficacy of new products which they wish to represent as dietary fibre sources and dietary fibre-containing food products. It is primarily intended to provide basic direction and rationale

rather than to specify procedural details, and is subject to revision as research in the dietary fibre area progresses.

1.2 **Safety Considerations**

Adverse effects which have been observed for fibre sources include reduced mineral bioavailability and undesirable changes in the structure and function of the gastrointestinal tract mucosa. These are related to the physico-chemical properties of the fibre source, e.g., presence of natural toxins or contaminants, abrasiveness, hydratability, ability to complex with minerals, and microbiological profile.

1.3 **Physiological Efficacy**

This will be considered in terms of the effects identified by the Expert Advisory Committee on Dietary Fibre[2], and reiterated in Section 3 of I.L. No. 736, as being verifiable for dietary fibre sources and products, i.e. laxation, normalization of blood lipid levels, and attenuation of blood glucose responses. The evidence relating to the potential ability of fibre-containing products to suppress appetite was considered by the Committee to be unconvincing[2].

2. General Principles Relating to Product Testing

2.1 The nature and extent of testing to be undertaken will depend upon the novelty of the fibre source and the amount of existing data relating to its composition, safety and intended effect(s).

2.2 Established specifications for the composition and physico-chemical properties of a novel fibre source should be available prior to initiating safety or efficacy studies, since they will influence the choice of parameters to be studied. The specifications should be adhered to in order to ensure that the material on the market corresponds to what was tested.

2.3 The safety of the novel fibre source should be tested in animals prior to testing in human subjects.

2.4 A novel fibre source should be tested for physiological efficacy in typical end-products, in the same form and at levels relevant to those in products intended for sale.

2.5 If a novel fibre-containing product is intended for use by a special group, it may be advisable to test the product directly in that group.

3. Information Necessary to Evaluate the Acceptability of a Novel Fibre Source as a Potential Dietary Fibre Ingredient

3.1 Form, Manufacture and Intended Use

3.1.1 Origin and physical form

3.1.2 Method of manufacture, i.e., a description of how the novel fibre source is derived from the raw agricultural product, in sufficient detail to assess whether processing may have significantly altered the properties and/or the nutritional value of the source.

3.1.3 Potential applications and levels of intended use in products.

3.2 Physico-chemical Specifications

3.2.1 Nutrient composition, i.e., dietary fibre (total and constituents)[3-5], protein, fat, carbohydrate, ash, energy value and, where appropriate, vitamins and mineral nutrients.

3.2.2 Properties, e.g., particle size, hydratability.

3.2.3 Chemical analysis, as appropriate, for presence of natural toxins, antinutritive components and contaminants, including toxic metals, pesticide or solvent residues.

3.2.4 Functional properties in foods.

3.3 **Microbiological Specifications**

3.4 **Safety**

3.4.1 Detailed reports of tests made to establish the safety of the novel fibre source.

Guidelines for the testing of novel foods have been published by the U.K. Department of Health (1991)[6] and by the Codex Committee on Vegetable Protein (1987)[7].

3.5 **Physiological Efficacy Evaluation**

3.5.1 Animal experiments, to provide information on *in vivo* properties of the novel fibre source, e.g., apparent digestibility, or to measure parameters not easily measured in humans, e.g., fecal volume.

3.5.2 Clinical studies, to investigate one or more of the physiological effects noted in 1.3 above, to assess acceptability and tolerance and to monitor possible adverse effects.

These studies may follow principles outlined in Annex I of I.L. No. 700, "Report of Expert Advisory Committee on Dietary Fibre" (attached, Appendix 1), with the exception of laxation studies. With regard to the latter, a guideline entitled "Guideline for Planning and Statistical Review of Clinical Laxation Studies for Dietary Fibre", has been prepared to replace part 1 of the above Annex I of I.L. No. 700 and is appended to this document (see Appendix 2).

The Branch will be pleased to comment on the design of clinical protocols, and on the acceptability of novel fibre sources and fibre-containing products, in accordance with this guideline.

References

1. Information Letter No. 736. **Dietary Fibre**. Health Protection Branch, Health and Welfare Canada, February 5, 1988.

2. Health and Welfare Canada, Report of the Expert Advisory Committee on Dietary Fibre, Ottawa: Supply and Services Canada, October, 1985 (available from the Nutrition Evaluation Division on request).

3. Mongeau, R. and R. Brassard, Enzymatic gravimetric determination in foods of dietary fiber as the sum of insoluble and soluble fiber fractions: summary of collaborative study. J. AOAC Int. 76:923-925, 1993.

4. Prosky, L., Asp, N-G., Furda, I., DeVries, J.W., Schweizer, T.F. and Harland, B.F. Determination of total dietary fibre in foods and food products: collaborative study. J. Assoc. Off. Anal. Chem. 68, 4:677-679, 1985.

5. Englyst, H., M.E. Quigley, G.J. Hudson and J.H. Cummings, Determination of dietary fibre as non-starch polysaccharides by gas-liquid chromatography. Analyst 117:1707-1714, 1992.

6. United Kingdom, Advisory Committee on Novel Foods and Processes. Guidelines on the Assessment of Novel Foods and Processes. Department of Health, Report on Health and Social Subjects No. 38 London: HMSO, 1991.

7. Proposed draft guidelines for testing the safety and nutritional quality of vegetable protein products. Codex Committee on Vegetable Protein, 4th Session, February 2, 1987, Havana, Cuba.

8. Information Letter No. 700. Report of Expert Advisory Committee on Dietary Fibre. Health Protection Branch, Health and Welfare Canada, December 6, 1985.

APPENDIX 1

PROPOSED GUIDELINES FOR CLINICAL STUDIES

Annex I from

INFORMATION LETTER No. 700:
REPORT OF THE EXPERT ADVISORY COMMITTEE ON DIETARY FIBRE

December 6, 1985

ANNEX I

PROPOSED GUIDELINES FOR CLINICAL STUDIES

It is not possible at this time to define precise protocols for a given situation. The following are suggested as appropriate guidelines for clinical studies which may be used to validate claims for physiological effects associated with dietary fibre products.

1) This section from the original Annex I of IL No. 700 is replaced by Appendix 2

2) **The effects of dietary fibres on lipid metabolism**

The study would preferably involve subjects with raised lipid levels, consuming their habitual diets. The number of subjects would be that appropriate to achieve statistically significant differences in lipid levels between test and control periods. There should be an equal distribution of men and women across the age group included in the study. Since it is important to have an accurate idea of what the subjects ate, dietary studies would be essential. It is suggested that there be a control three-week observation period and a three-week fibre treatment period performed in random order. Blood samples should be taken at least at the subjects' entry into the study, and at the end of the observation and treatment periods. (Sampling at the end of the control period would indicate if there were a fibre effect). It would be preferable, if possible, to take blood samples weekly, bearing in mind that individual levels are variable and, depending upon the time of the study, could be slightly influenced by seasonal variation (Kritchevsky, 1984)[1]

In man, the end-points would be serum lipids and their lipoprotein distribution. Apolipoprotein measurements might provide some information, however, these measurements would not be essential. Important measurements would be serum total and HDL-cholesterol, together with serum triglycerides. These would allow serum LDL-cholesterol to be calculated. Lowering of LDL-cholesterol with slight or no change in HDL-cholesterol would be desirable results. Lipid values could be expressed as proportions e.g. LDL-/HDL-cholesterol or HDL-/total cholesterol in addition to absolute levels.

---

[1] Kritchevsky, D. Variation in serum cholesterol levels. (submitted Nutrition Update, Vol. II).

3) The effects of dietary fibres on glucose tolerance

The number of normal volunteers required would be that which would show a significant 20-30% reduction in glycemic response resulting from the fibre treatment. There should be an equal distribution of men and women across the age group included in the study. It is questionable whether products which produce lesser reductions than this, by comparison with bread, would have significant physiological impact in the context of a mixed diet.

The effect of the test fibre could be demonstrated by measuring blood glucose responses at 15-minute intervals over 1 to 2 hours following test meals. Reduction in the peak rise or area under the blood glucose curve should be observed, either by comparison with a placebo food of the same composition but lacking fibre, or a bread control containing the same amount of available carbohydrate. Tests should be performed, in random order, in the morning after an overnight fast, and significance of the difference between test and control periods should be assessed by paired Student's t-test.

Similarly, insulin levels could also be measured although, in the absence of large differences in protein or fat in the test product, these would likely contribute little additional information. Evidence of increased sensitivity to insulin could also be obtained in longer studies where supplements have been fed daily and a standard carbohydrate challenge given before and at the end of the experimental period.

Finally, it is important that the foods concerned should be sufficiently low in fat and sugar to fit the internationally recognized guidelines for the nutritional management of diabetes.

4) The effects of dietary fibres on weight control

A protocol which aims to test the efficacy of dietary fibres as weight controlling agents or adjuncts should be specifically directed in design, target populations, extent of supervision and measurements involved, towards the nature of the product and the type of claim the manufacturer wishes to make. If the manufacturer wishes to make a weight reduction claim for a fibre-containing supplement for example, an effective clinical trial would involve free-living individuals consuming their regular (weight-maintaining) diets with or without the fibre supplement. An appropriate model would be a randomized, controlled clinical trial in which, following an initial run-in period, subjects are randomly assigned to the fibre-containing or control diet for 6 weeks, then to the alternative regime for another 6 weeks. Evidence of weight loss in the treatment compared with the control period would be considered acceptable for a weight loss claim. This type of protocol would likely be

directed toward moderately obese individuals (at least 20% above ideal weight) and could be carried out in a setting such as a weight loss club, under the supervision of a physician, and possibly other professionals (psychologist, nurse, nutritionist, fitness expert). Rigorous dietary supervision would not be necessary, however, accurate assessment of dietary intake, including the fibre supplement, would be essential to ensure that observed effects were due to the fibre product, rather than other factors relevant to weight control. Either a seven-day food diary or a three-day weighed food record should be collected, initially and at the end of each treatment period. In addition, a diary noting any adverse effects, levels of exercise and stressful events, would be useful. Health surveillance would involve initial and periodic physical examinations, including blood pressure, and appropriate biochemical and haematological measurements. The investigator may wish to assess the capacity of the product to induce satiety. This could be subjectively evaluated using a four-point scale ranging from "no hunger" to "marked hunger". Evidence of reduction in hunger scores alone, however, would not be adequate for weight control claims.

If the product is a fibre-containing meal replacement or a fibre product intended to supplement a restricted energy diet (1000 kcals or less), a more intensive paradigm would be required. Such a protocol would likely involve severely obese subjects and be conducted under careful medical supervision e.g. in a hospital obesity clinic. The energy-restricted diet would have to be nutritionally adequate, with appropriate vitamin and mineral supplements as necessary. Safety measures would be more rigorous, according to the judgement of the physician, and would likely involve additional procedures such as initial ECG and additional blood and urinary measurements. Intervals between measurements would be closer than those of the trial outlined above. Laboratory tests could include: electrolytes, liver function tests, Mg, Ca, Fe, TIBC, total protein and complete blood count. Food intake assessment and symptom records would also be necessary in this context.

Since the more intensive model would likely be accompanied by strict dietetic supervision, it may be more difficult to achieve significant differences in weight change between fibre-treatment and control periods i.e. acceptable weight loss may occur in both periods. In this case the product may be shown to be beneficial by increasing adherence to the calorie-restricted regime. Compliance would be expressed as per cent of initial subjects to complete treatment and control periods. The nature of the response to the fibre product should, in any case, be clearly stated e.g. "this product will assist in adherence to a 1000 kcal dietary regime".

The following general study conditions apply to either of the paradigms outlined above: the subjects should be over 18 years of age and at least 20% above desirable weight for their height and body frame*, matched according to age, sex, dietary habits, physical activity and any other demographic parameters which the investigator believes necessary. There should be an equal distribution of men and

women across the age group included in the study. The subject number would be that calculated to achieve statistically significant results. Subjects should not have any obvious organic disease such as cardiac, renal, hepatic or endocrine dysfunction. Volunteers should be desiring to lose weight but not concurrently participating in another weight control program.

* 1983 Metropolitan Life Insurance Company table.

APPENDIX 2

GUIDELINE FOR PLANNING AND STATISTICAL REVIEW OF CLINICAL LAXATION STUDIES FOR DIETARY FIBRE

Food Directorate
Health Protection Branch
Health Canada
Ottawa, Canada

June, 1994

Table of Contents

INTRODUCTION 3

I. PROTOCOL 5
1. STUDY OBJECTIVES 5
2. STUDY DESIGN 6
   2.1 Study Population 6
   2.2 Treatments 6
   2.3 Experimental design 8
   2.4 Blinding 8
   2.5 Study conduct details 8
   2.6 Ethics Committee Review 9
3. EFFICACY MEASURES AND STATISTICAL METHODS ... 9
   3.1 Primary and secondary variables 9
   3.2 Types of measures (continuous, categorical) 10
   3.3 Statistical methods 10
   3.4 Planned interpretation of results 11
4. SAMPLE SIZE DETERMINATION 11

II. SUBMISSION REVIEW 12
5. PROTOCOL REVIEW 12
6. DATA FILES 12
7. DOCUMENTATION OF STATISTICAL METHODS 13
   7.1 Statistical model underlying the analysis 13
   7.2 Assumptions underlying the statistical methods and verification of assumptions where reasonable 13
   7.3 Tests of clinical claims 13
8. STATISTICAL/ANALYTICAL ISSUES 14
   8.1 Adjustments for covariates 14
   8.2 Handling of dropouts and missing data 14
   8.3 Multicentre studies 15
9. REGULATORY INTERPRETATION 15

REFERENCES 16
Acceptable Dietary Fibre Analytical Methods 16
Particle size 16
General 16

GUIDELINE FOR PLANNING AND STATISTICAL REVIEW OF CLINICAL LAXATION STUDIES FOR DIETARY FIBRE

INTRODUCTION

This Guideline is intended to assist applicants and reviewers in the planning, presentation and review of clinical laxation studies submitted to the Health Protection Branch as part of the evidence needed to demonstrate the acceptability of a novel source of dietary fibre. This evidence would consist of data related to both safety and efficacy.

A novel fibre or a novel fibre source is a food that is manufactured to be a source of dietary fibre, and

a) that has not traditionally been used for human consumption to any significant extent, or

b) that has been chemically processed, e.g. oxidized, or physically processed, e.g. very finely ground, so as to modify the properties of the fibre contained therein, or

c) that has been highly concentrated from its plant source.

In 1988, the Health Protection Branch published a Guideline Concerning the Safety and Physiological Effects of Novel Fibre Sources and Food Products Containing Them. The Guideline was developed to assist manufacturers in identifying the procedures which would be considered to verify the safety and physiological efficacy of novel fibre sources. Laxation is one of the physiological effects of fibre for which a given novel fibre source may be tested to demonstrate its value as a source of dietary fibre. Since there was a need for a standardized protocol for conducting laxation studies and criteria for evaluating the outcome, the present Guideline was developed.

This Guideline is presented in two sections. The first section (parts 1 to 4) deals primarily with the **PROTOCOL** planning phase of a clinical trial. The second section (parts 5 to 9) deals with statistical considerations involved in the final **SUBMISSION REVIEW**.

This Guideline replaces Appendix B (1) of the Report of the Expert Advisory Committee on Dietary Fibre: "Proposed Guidelines for Clinical Studies - (1) Laxation effects of fibre-containing foods", which is the same as Annex I (1) of Information Letter No. 700 concerning that report. Similarly, it replaces the reference made in the document, "Guideline Concerning the Safety and Physiological Effects of Novel Fibre Sources and Food Products Containing Them", to Annex I(1) of I.L. No. 700.

In developing the Guideline, the Branch drew on the 1985 Report of the Expert Advisory Committee and held an expert consultation in August, 1992 with Canadian scientists working in the field of dietary fibre. These scientists assisted in establishing the basic requirements of the study protocol and defined the criteria for meeting the primary objective. (For further information, see "Expert Consultation" under References at the end of this Guideline).

I. PROTOCOL

1. STUDY OBJECTIVES

1.1 A statement of the specific objectives of the study should be provided. The primary objective and secondary questions or objectives should be clearly stated, preferably in the form of hypotheses to be tested and criteria to be satisfied. This information is necessary for assessment of the adequacy of sample sizes and power.

1.1.1 The **primary objective** of the study is to demonstrate a positive laxation effect. There are two steps in demonstrating that this objective has been met.

The first step is to test a null hypothesis. In statistical hypothesis testing, the rejection of the null hypothesis constitutes evidence in favour of the alternative hypothesis. The **null hypothesis** for this study would be stated as follows:

> *The average daily fecal output with the diet including the test fibre is not greater than that of the diet without the test fibre, the "negative control".*

The **alternative hypothesis** would, therefore, be that *the test fibre fecal output is greater than that of the negative control.*

The second step is to meet the following criterion which provides a measure of the biological significance:

> *The observed change in average daily fecal output with the addition of the test fibre to the basic diet is at least 50% of that seen with the addition of the standard wheat bran (AACC coarse hard red wheat bran), the "positive control".*

The change in average daily fecal output between the test or the positive control treatments and the negative control will be expressed in grams wet fecal weight per gram of added fibre from the test or positive control source.

For further discussion of secondary questions and objectives see subsection 3.1.

1.1.2 The study must produce results that can be considered to be a conclusive, as opposed to a preliminary, demonstration of a laxation effect.

2. STUDY DESIGN

2.1 Study Population

2.1.1 The study population should be clearly defined in terms of subject inclusion/exclusion criteria. These criteria should provide assurance that subjects are suitable for the purpose of the study.

2.1.2 The study population should be normal, free-living, healthy individuals with an equal distribution of male and female subjects between 18 and 65 years of age. If a product is targeted towards a specific age group, then an equal mix of female and male subjects from that age group should be used. The exclusion of people with either very high or very low fibre intakes is reasonable. When premenopausal women are included, each treatment period should be timed to begin at the same stage in each woman's menstrual cycle.

2.2 Treatments

2.2.1 The treatments should be identified in terms of the doses, frequency, duration, adjustments, concomitant variables, etc. Items such as baseline periods, proposed treatment comparisons and control groups should be described.

2.2.2 The "negative" control diet, i.e. the diet consumed by the subjects during the study aside from the addition of the fibre sources under study, should be similar to the average diet of the population. It should provide 10-15% of energy as protein, 30-35% as fat, and 45-55% as carbohydrate. The dietary fibre contributed by the control diet should be 13 to 20 grams per day. The diet should be planned, prepared and weighed out by the research team, in other words it should be a "metabolically-controlled diet".

The use of a non-metabolically-controlled diet would increase the risk of non-statistically significant results. A larger number of subjects would be required and careful dietary record keeping by subjects would be essential. While the non-metabolically-controlled diet may appear to be a less costly approach, this needs to be

weighed against the possibility of not obtaining a clear answer. A metabolically controlled diet is strongly recommended and its use will be assumed, for the most part, throughout the remainder of this document.

2.2.3 One of the treatments must be AACC (American Association of Cereal Chemists) coarse hard red wheat bran which will act as a positive control or standard against which the performance of the test fibre will be measured.

2.2.4 Specifications for the test fibre source which are sufficient to clearly identify and characterize the product must be provided.

2.2.5 The amount of test fibre source added should be that which is sufficient to have an effect while maintaining acceptability of the diet and producing no adverse gastrointestinal effects. This would best be determined through preliminary tests. The test fibre source should be incorporated into foods of the type in which it is expected to be used. The positive control fibre source must be added at the same dose on the basis of the fibre content and incorporated into the same foods as the test fibre source. Apart from being incorporated and cooked into foods in the same way as the test fibre, the AACC coarse hard red wheat bran should not be otherwise modified physically or chemically, e.g. bleached, precooked or finely ground, since such modification may alter its effectiveness in laxation.

2.2.6 The duration of each treatment period should take into account the time required for the subjects to acclimate to the test fibre and the time required for passage of the fibre through the digestive tract. A minimum of seven days at the beginning of each treatment period is needed for acclimation to the test fibre and a further 4 days, at least, for collection of feces (see also section 3.2.2). A longer period for both acclimation and collections would be more sensitive and would increase the precision of the results.

2.3 Experimental design

2.3.1 The description of the experimental design should include identification of the study configuration (crossover, balanced incomplete block, multiple investigator, etc.) and the randomization procedures. There should be an explanation of the design's suitability for the treatment and effect under investigation. Details of stratification or blocking used to control known sources of variation should be provided.

The randomization procedures should guard against possible selection bias arising from either known or unknown sources of variation which were not controlled through stratification.

2.3.2 Three diets will be tested:test, positive control and negative control. Factors which could affect response should be controlled and monitored during the course of the study.

2.3.3 A three period crossover design where subjects act as their own controls is suitable for laxation studies. A balanced incomplete block design may also be suitable. Studies should be carried out as double-blind studies as far as possible.

2.4 Blinding

2.4.1 A description of the type of blinding (partial-blinding, single-blinding, double-blinding) should be provided along with an outline of the specific procedures to be followed to ensure blinding. There should be a discussion of whether the level of blinding is sufficient to minimize potential bias on the part of subjects, observers and analysts.

2.4.2 As stated in paragraph 2.3.3, laxation studies should be as close to double blind as possible.

2.5 Study conduct details

2.5.1 Additional information to be provided in the protocol would include planned interventions, study duration, handling of potential drop-outs, monitoring of compliance, quality control, etc.

2.5.2 A schematic layout of the planned experiment may be useful.

2.6 Ethics Committee Review

2.6.1 The planned protocol should be reviewed by a committee of the institution charged with ensuring studies are carried out in an ethical manner.

3. EFFICACY MEASURES AND STATISTICAL METHODS

3.1 Primary and secondary variables

3.1.1 The major variable measured will be average daily wet fecal weight expressed as total wet fecal weight divided by number of days of collection. All stools produced during the collection period must be collected and weighed and the time and date of each stool noted.

3.1.2 Frequency of defecation and individual stool weight must be reported as these will be evaluated as secondary variables, acting as validity checks.

3.1.3 Subjects should keep a daily diary throughout all phases of the study which should document time of defecation, symptoms of gastrointestinal function, changes in exercise patterns and stressful events and any other observations considered relevant by the investigator. In addition, the following specific questions should be asked at the end of each period:

Did abdominal pain appear?
Did distension (bloating) appear?
Did you have any fecal incontinence (difficulty preventing defecation)?
Did you have any other problems?

This information will help to determine if there are any acceptability problems with the test fibre and if uncontrolled factors might have had an impact on the results.

3.1.4 The fibre content of the test source should be measured using one of the three methods listed at the end of these guidelines. All the fibre measurements, including that of the AACC wheat bran, should be done using the same method since full equivalence cannot be assumed. Also, depending on the nature of the material, the particle size should possibly also be measured using the method of Mongeau and Brassard (1982) or equivalent.

3.2 Types of measures (continuous, categorical)

3.2.1 The measurement frequency and measurement techniques should be described. For variables involving assignment of scores the scoring procedures should be explicitly defined to assure accurate and consistent reporting.

3.2.2 The fecal collection must be carried out over 4 consecutive days or more. The reason for this is that, if the collection period is too short, the results can be highly variable depending on the time and spacing of the subjects' bowel movements. This problem is less important with a longer observation period. Although markers are recommended (see 3.2.3), marker or transit time adjustment of the fecal wet weight measurement should not be used as an alternative to an adequate collection period. There is no simple linear relationship between fecal output and rate of appearance of markers in the stools.

3.2.3 It is recommended that radiopacque markers be used to monitor the completeness of stool collection. At least 95 % of the markers would be expected to be recovered during the study.

3.2.4 All stools must be collected on consecutive days with collection periods of the same duration for both test and control periods.

3.3 Statistical methods

3.3.1 Proposed methods of analysis should be outlined in sufficient detail to demonstrate the appropriateness of methods with respect to the objectives, the type of data and the study design.

3.4 Planned interpretation of results

3.4.1 The basis for conclusions and interpretations should be described.
3.4.2 The change in average daily wet fecal weight compared to negative control values, i.e. with added test and positive control fibres versus without, must be expressed in grams per gram fibre added rather than percentage of initial fecal weight.

3.4.3 Details of the primary objective and the two steps required to meet that objective have been discussed in Section 1. These provide the basis for interpretation of the results of the study.

4. SAMPLE SIZE DETERMINATION

4.1.1 The basis for sample size calculations should be provided. This may involve both statistical and practical considerations. Formulas for sample size and power should be given along with their derivations and/or source of reference. Estimates used in the formulas should be given and explanations provided as to how they were obtained.

4.1.2 A minimum of 12 subjects for the three period crossover design is required. More than this number would likely be required for a balanced incomplete block design. The actual number used should be based on the calculations noted in 4.1.1. Subject numbers will depend in part on the degree of control the study administrator has over the subjects. Larger numbers may be required with free living individuals than with subjects staying in metabolic units and with individuals consuming non-controlled diets than consuming controlled diets.

II. SUBMISSION REVIEW

5. PROTOCOL REVIEW

5.1 The review of a submission would begin with a review of the **PROTOCOL**. This includes STUDY OBJECTIVES, STUDY DESIGN, EFFICACY MEASURES AND STATISTICAL METHODS, SAMPLE SIZE DETERMINATION, DEVIATIONS FROM PROTOCOL, BASIS FOR DEVIATIONS, MODIFICATIONS, ADDITIONAL ANALYSES, etc.

5.2 The actual study conduct details should be provided along with the results. Any important change in the protocol or conduct of the study made after the study was initiated should be described and its implications considered.

6. DATA FILES

Example:

SUBJECT	CENTRE	AGE	SEX	VARIABLE1	VARIABLE2	VARIABLE3
#001	CODE 1	#	M	VALUE 1	VALUE 2	VALUE 3
#002	CODE 1	#	M	VALUE 1	VALUE 2	VALUE 3
#003	CODE 1	#	F	VALUE 1	VALUE 2	VALUE 3
#004	CODE 1	#	F	VALUE 1	VALUE 2	VALUE 3

6.1 Data files can be submitted on diskettes or tape. These data files should be stored in a two-dimensional array (subject by variable). This would allow the reviewer to examine rapidly the individual subject data underlying critical group comparisons.

6.2 Files can be divided into categories (e.g. demographic, efficacy, clinical, laboratory).

6.3 Files should be documented so that data can be easily identified and retrieved if additional analysis is required.

7. DOCUMENTATION OF STATISTICAL METHODS

7.1 Statistical model underlying the analysis

7.1.1 The statistical model underlying the analysis should be specified precisely and completely. The model must be consistent with the study design and underlying assumptions should be specified. Where reasonable, it should be shown that the data satisfy crucial assumptions.

7.2 Assumptions underlying the statistical methods and verification of assumptions where reasonable

7.2.1 Statements of clinical claims tested should be expressed in terms of null and alternative hypotheses. Statistical methods applied to estimate effects, construct confidence intervals, etc. should be specified and references should be included where appropriate. It is important to consider the extent to which the analyses were planned prior to the availability of the data and, if they were not, how bias was avoided in choosing the particular analysis used as a basis for conclusions.

7.3 Tests of clinical claims

7.3.1 The test statistics, sampling distributions under the null hypothesis, values of test statistics, p-values, and intermediate summary data should be provided in a format that allows quick and easy verification. For each different type of analysis used, a sample computer printout of the analysis should be supplied for one variable, with cross references to tabulated results. For example, data analyzed by analysis of variance techniques should include summaries of means and variances by appropriate subgroups, an analysis of variance table with appropriate decompositions of the sums of squares, test statistics, validity checks, etc. Listings of programs used for data analysis are also convenient for quick and easy verification of statistical procedures.

8. STATISTICAL/ANALYTICAL ISSUES

8.1 Adjustments for covariates

8.1.1 Selection of, and adjustment for, demographic or baseline measures, concomitant treatments, or any other covariate or prognostic factor should be explained in the report. The methods of adjustment (e.g. ANCOVA, Cox regression), results of analyses and supportive information (e.g. adjusted means, covariate effects) should be included.

8.2 Handling of dropouts and missing data

8.2.1 The results of the clinical trial should be assessed both for the subset of subjects who completed the trial and for the entire population randomized (intent-to-treat population). Those who do not complete the trial may be either "dropouts" or "non-compliers". "Dropouts" are people who may have dropped out due to illness related to the test fibre or other factors that may or may not be important for the evaluation of the test fibre, protocol, etc. Non-compliers are those who were simply not complying with the protocol. All the data must be provided including dropouts and non-compliers which must be identified. However, the data from non-compliers must not be used in the primary analysis whereas that from dropouts could be.

Several factors need to be considered in analyzing the effects of dropouts, including the reasons for the dropouts, the time to dropout and the proportion of dropouts in the different treatment periods. Ignoring the effects of dropouts can be misleading or introduce bias into the study results. Procedures for dealing with missing data (e.g. imputation) should be described. Details of procedures, imputed values and underlying assumptions should be provided.

8.3 Multicentre studies

8.3.1 A study can be planned to be carried out in several centres using a common protocol with the intention that the data will be pooled for analysis. Results for individual centres and tests for homogeneity across centres (i.e. test for treatment x centre interaction) should also be provided. The combined analysis should be consistent with the study design. These multicentre studies are distinct from separate studies which are sometimes combined through a meta-analysis. Combination of results from separate studies requires careful consideration of patient populations, study designs, study conduct, efficacy criteria, availability of positive and negative test results, etc.

9. REGULATORY INTERPRETATION

9.1 A finding of efficacy in laxation studies for a given novel fibre source (see section 1), subject to its meeting safety criteria as outlined in the "Guidelines Concerning the Safety and Physiological Effects of Novel Fibre Sources and Food Products Containing Them", would permit the inclusion of the fibre contributed by that source in the declaration of dietary fibre on the label of a food product. This would also permit that source to contribute to claims with respect to the fibre content of the product, e.g. "source", "high source" or "very high source" of dietary fibre.

9.2 If the efficacy of a particular novel source of fibre has been shown for a specific food product or class of food products following the present Guideline, then similar food products which use the same fibre source may qualify for the above claims without further clinical investigation, provided that the physical characteristics and properties of fibre in the foods are equivalent and macronutrient profiles of the foods are similar.

9.3 This study protocol may also be used to demonstrate the efficacy with respect to laxation of a reasonable daily intake of a specific product, such as a bread or a breakfast cereal, in support of a claim for "promotes regularity" or "promotes laxation" on the label or in the advertising of that product.

REFERENCES

Acceptable Dietary Fibre Analytical Methods

Mongeau, R. and R. Brassard, Enzymatic gravimetric determination in foods of dietary fiber as the sum of insoluble and soluble fiber fractions: summary of collaborative study. J. AOAC Int. 76:923-925, 1993.
(Note: This method is the AOAC method # 992.16. A detailed version of the method is available from the Health Protection Branch under the following identification: HPB-FC-12, January, 1992.)

Prosky, L., N-G. Asp, I. Furda, J.W. Devries, T.F. Schweizer, B.F. Harland, Determination of total dietary fiber in foods and food products: Collaborative study. J. AOAC 68(4):677-679, 1985 or later revisions thereof.
(Note: The method of Prosky et al. will overestimate the fibre content of dried legumes other than soybean, unless the samples are analyzed uncooked or after autoclaving.)

Englyst, H., M.E. Quigley, G.J. Hudson and J.H. Cummings, Determination of dietary fibre as non-starch polysaccharides by gas-liquid chromatography. Analyst 117:1707-1714, 1992.
(Note: This method plus permanganate lignin produces results comparable to the other two methods although in some cases the results are lower in spite of the latter adjustment.)

Particle size

Mongeau, R. and R. Brassard, Insoluble dietary fibre from breakfast cereals and brans: bile salt binding and water-holding capacity in relation to particle size, Cereal Chem. 59(5):413-417, 1982.

General

Expert Consultation on Dietary Fibre, Health Protection Branch, August 27 and 28, 1992:

Terms of Reference
Meeting Report
List of Participants

Guidelines Concerning the Safety and Physiological Effects of Novel Fibre Sources and Food Products Containing Them, Health Protection Branch, February, 1988.

Health and Welfare Canada, Report of the Expert Advisory Committee on Dietary Fibre, Ottawa: Supply and Services Canada, 1985.

Health Protection Branch, Information Letter No. 700, Report of the Expert Committee on Dietary Fibre, December 6, 1985.

Health Protection Branch, Information Letter No. 736, Dietary Fibre, February 5, 1988.

Copies of the above Health Protection Branch publications and reports are available from the Nutrition Evaluation Division, Food Directorate, Health Protection Branch, Tunney's Pasture, Ottawa, Ontario, K1A 0L2, Telephone (613) 957-0352, Fax (613) 941-6636.

LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT L'INNOCUITÉ ET LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES SOURCES DE FIBRES NOUVELLES ET DES PRODUITS ALIMENTAIRES QUI EN CONTIENNENT

Lignes directrices No. 9
Publié par la Direction des aliments
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

Révisé en novembre 1997)

Matières

Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent

Annexe 1: Projet de lignes directrices pour des études cliniques

Annexe 2: Lignes directrices pour la planification et l'examen statistique des études cliniques traitant de l'effet des fibres alimentaires sur la fonction intestinale

LIGNES DIRECTRICES CONCERNANT L'INNOCUITÉ ET LES EFFETS PHYSIOLOGIQUES DES SOURCES DE FIBRES NOUVELLES ET DES PRODUITS ALIMENTAIRES QUI EN CONTIENNENT

1. Introduction

1.1 Objet

Les présentes lignes directrices donnent plus de précisions sur la politique énoncée dans la Lettre de renseignements (L.R.) N° 736[1], Les fibres alimentaires, concernant les sources de fibres nouvelles ou non conventionnelles.

Conformément à la définition utilisée dans la L.R. N° 736, les «fibres nouvelles» ou les «sources de fibres nouvelles» sont des produits alimentaires fabriqués en tant que sources de fibres alimentaires et

a) qui n'ont normalement jamais été employés dans une mesure significative pour l'alimentation humaine, ou

b) qui ont subi un traitement chimique, comme l'oxydation, ou physique, comme le broyage très fin, qui a modifié les propriétés des fibres qu'ils contiennent, ou

c) qui contiennent des fibres concentrées à partir de leur source végétale.

Pour en déterminer l'innocuité, les sources de fibres nouvelles posent des problèmes uniques qu'il faut prendre en considération au moment d'évaluer leur acceptabilité en tant qu'aliments. Aussi, comme les caractéristiques physico-chimiques des fibres alimentaires d'un aliment ne nous permettent pas de prédire avec fiabilité les effets bénéfiques potentiels de cet aliment, il est nécessaire de démontrer scientifiquement l'efficacité physiologique de l'aliment en question.

La L.R. N° 736 indique que, si les sources de fibres nouvelles ou les produits qui en contiennent sont impropres à la consommation humaine, il pourrait y avoir violation de l'article 4 de la Loi des aliments et drogues.

De même, si un produit est présenté comme contenant des fibres alimentaires, mais ne produit pas les effets que le public en est venu à attendre des fibres alimentaires, il pourrait contrevenir au paragraphe 5(1) de la Loi. Les présentes lignes directrices ont donc été élaborées en vue d'aider les fabricants à déterminer les protocoles qui seront considérées comme valables pour vérifier l'innocuité et l'efficacité physiologique des nouveaux produits qu'ils désirent présenter comme des sources de fibres alimentaires et comme des aliments qui en contiennent. Elles visent à fournir des directives et des explications plutôt qu'une façon de procéder précise et seront modifiées à mesure que progressera la recherche dans le domaine des fibres alimentaires.

1.2 Risques pour la santé

On a observé que les sources de fibres peuvent avoir des effets physiologiques défavorables, notamment une réduction de la biodisponibilité des minéraux et des changements indésirables dans la structure et la fonction des muqueuses du tractus gastro-intestinal. Ces effets négatifs sont liés aux propriétés physico-chimiques de la source de fibres, p. ex. la présence de toxines ou de contaminants naturels, l'abrasivité, l'hydratabilité, la capacité de formation de complexes avec des minéraux et le profil microbiologique.

1.3 Efficacité physiologique

L'efficacité physiologique des sources de fibres alimentaires et des produits qui en contiennent est considérée en fonction des effets décrits comme étant vérifiables par le Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires[2] (repris à la section 3 de la L.R. N° 736), c.-à-d. la régularisation de la fonction intestinale, la normalisation des taux de lipides sériques et l'atténuation de la réponse glycémique. On note que le Comité a jugé non concluantes les données recueillies jusqu'à ce jour là sur la capacité des produits contenant des fibres de supprimer l'appétit[2].

2. Principes généraux concernant l'évaluation des produits

2.1 La nature et l'ampleur des études à effectuer seront fonction de la nouveauté de la source de fibres et de la quantité de données existantes sur la composition, l'innocuité et les effets prévus de ces fibres.

2.2 Des spécifications établies sur la composition et les propriétés physico-chimiques d'une source de fibres nouvelles devraient être disponibles avant qu'on entreprenne des études sur l'innocuité ou l'efficacité de cette source, car elles pourraient influer sur le choix des paramètres à analyser. Ces spécifications doivent être respectées de sorte que le produit se retrouvant sur le marché correspond bien à celui qui a été analysé.

2.3 L'innocuité d'une source de fibres nouvelles doit être vérifiée sur des animaux avant d'être testée sur des sujets humains.

2.4 On devrait vérifier l'efficacité physiologique d'une source de fibres nouvelles en étudiant son action dans des produits finis, sous la même forme et dans des quantités équivalentes à celles des produits que l'on désire commercialiser.

2.5 Si un produit contenant une source de fibres nouvelles est destiné à un groupe particulier, il serait souhaitable de tester ce produit directement auprès de ce groupe.

3. Renseignements requis pour évaluer l'acceptabilité d'une source de fibres nouvelles

3.1 Forme, fabrication et utilisation prévue

3.1.1 Origine et forme physique.

3.1.2 Méthode de fabrication, c.-à-d. une description de la façon dont la source de fibres nouvelles a été tirée d'un produit agricole brut avec suffisamment de détails pour qu'on puisse déterminer si le procédé utilisé a modifié de manière significative les propriétés ou la valeur nutritive de la source de fibres.

3.1.3 Applications potentielles et niveaux d'utilisation visés.

3.2 **Spécifications physico-chimiques**

3.2.1 Composition nutritive, c.-à-d. fibres alimentaires (totales et constituants)[3-5], protéines, matières grasses, glucides, cendres, valeur énergétique et, dans les cas pertinents, vitamines et minéraux.

3.2.2 Propriétés, p. ex. taille des particules, hydratabilité.

3.2.3 Analyse chimique, dans les cas pertinents, pour déceler la présence de toxines naturelles, de composantes antinutritionnelles et de contaminants, y compris les métaux toxiques, les pesticides et les résidus de solvants.

3.2.4 Propriétés fonctionnelles dans les aliments.

3.3 **Spécifications microbiologiques**

3.4 **Innocuité**

3.4.1 Rapports détaillés sur les tests effectués pour établir l'innocuité de la source de fibres nouvelles. Des lignes directrices ont été publiées à cet effet par le Department of Health du Royaume Uni (1991)[6] et le Comité du Codex sur les protéines végétales (1987)[7].

3.5 **Évaluation de l'efficacité physiologique**

3.5.1 Expériences sur des animaux, afin d'obtenir des données sur les propriétés in vivo de la source de fibres nouvelles, comme la digestibilité apparente, ou pour mesurer des paramètres difficiles à évaluer chez les humains, comme le volume des selles.

3.5.2 Études cliniques, pour étudier un ou plusieurs des effets physiologiques mentionnés au paragraphe 1.3, pour évaluer

l'acceptabilité et la tolérance et pour surveiller les effets négatifs potentiels.

Ces études pourront être réalisées conformément aux principes énoncés à l'Annexe I de la L.R. N° 700[8], sur les fibres alimentaires (ci-jointe, Annexe 1), à l'exception des études sur la fonction intestinale. Dans ce dernier cas, le document ci-joint intitulé, "Lignes directrices pour la planification et l'examine statistique des études cliniques traitant de l'effet des fibres alimentaires sur la fonction intestinale", remplace la partie 1 de l'Annexe I de la L.R. N° 700 (voir Annexe 2).

La Direction générale est prête à faire part de ses commentaires sur la conception de protocoles cliniques et l'acceptabilité des sources de fibres nouvelles et des produits qui en contiennent, en conformité avec les présentes lignes directrices.

Références

1. Lettre de renseignements N° 736. Les fibres alimentaires. Direction générale de la protection de la santé, février 1988.

2. Santé et Bien-être social Canada, Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires, Ottawa, Approvisionnements et Services Canada, 1985. (disponible sur demande auprès de la Division d'évaluation de la nutrition).

3. Mongeau, R. et R. Brassard. Enzymatic gravimetric determination in foods of dietary fiber as the sum of insoluble and soluble fiber fractions: summary of collaborative study. J. AOAC Int. 76:923-925, 1993.

4. Prosky, L., N-G. Asp, I. Furda, J.W. Devries, T.F. Schweizer et B.F. Harland. Determination of total dietary fibre in foods and food products: Collaborative study, J. Assoc. Off. Anal. Chem. 68(4):677-679, 1985.

5. Englyst, H., M.E. Quigley, G.J. Hudson et J.H. Cummings, Determination of dietary fibre as non-starch polysaccharides by gas-liquid chromatography. Analyst 117:1707-1714, 1992.

6. United Kingdom, Advisory Committee on Novel Foods and Processes. Guidelines on the Assessment of Novel Foods and Processes. Department of Health, Report on Health and Social Subjects No. 38, London: HMSO, 1991.

7. Proposed draft guidelines for testing the safety and nutritional quality of vegetable protein products. Comité du Codex sur les protéines végétales, 4e session, 2 février 1987, La Havane, Cuba.

8. Lettre de renseignements N° 700. Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires. Direction générale de la protection de la santé, le 6 décembre 1985.

ANNEXE 1

PROJET DE LIGNES DIRECTRICES POUR DES ÉTUDES CLINIQUES

Annexe I de la

LETTRE DE RENSEIGNEMENTS N^{O} 700:
RAPPORT DU COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS SUR LES FIBRES ALIMENTAIRES

le 6 décembre 1985

ANNEXE I

PROJET DE LIGNES DIRECTRICES POUR DES ÉTUDES CLINIQUES

Il n'est pas possible, pour le moment, de définir des protocoles rigoureux pour des situations précises. Nous proposons ci-après des lignes directrices pour des études cliniques; elles pourraient servir à confirmer la valeur des déclarations au sujet des effets physiologiques qui seraient associés aux produits contenant des fibres alimentaires.

1) Cette section de l'original de l'annexe I du LR No. 700 est remplacée par l'Annexe 2.

2) **Effets des fibres alimentaires sur le métabolisme des lipides**

L'étude devrait porter, de préférence, sur des sujets hyperlipidémiques consommant leur régime habituel. Le nombre de sujets observés devrait permettre d'obtenir une différence significative sur le plan statistique entre les lipidémies obtenues au terme de la période d'expérience et les lipidémies au terme des périodes de contrôle. Les groupes devraient être constitués à parts égales de personnes de sexe masculin et féminin réparties à travers les ages inclus dans l'étude. Étant donné qu'il est important de savoir ce que les sujets ont mangé, il faudrait aussi faire des études diététiques. Il est proposé que soient inclus au hasard une période d'observation-contrôle ainsi qu'une période de traitement aux fibres de trois semaines chacune. Des échantillons de sang devraient être prélevés au moins au début et à la fin des périodes d'observation et de traitement. (L'échantillon prélevé à la fin de la période d'observation-contrôle permettrait de vérifier s'il y a un effet dû aux fibres). Il serait préférable, si cela est possible, de faire un prélèvement toutes les semaines, étant donné que les taux sanguins varient chez un individu et que, suivant la période de l'année pendant laquelle l'étude est faite, les taux peuvent être légèrement influencés par les saisons (Kritchevsky, 1984)[1]

Chez l'homme, les résultats indicateurs seraient les taux lipidiques du sérum et leur distribution dans les lipoprotéines. Des dosages d'apolipoprotéines pourraient fournir quelques indications, mais ils ne sont pas essentiels. Il serait important de doser le cholestérol sérique total et le cholestérol des HDL en même temps que les triglycérides sériques. Ceci permettrait de calculer le cholestérol des LDL. Ce qu'on

---

[1] Kritchevsky, D. Variation in sérum cholestérol levels. (Soumis pour publication, Nutrition Update, Vol. II).

souhaite obtenir, c'est un abaissement du taux de cholestérol des LDL avec peu ou sans changement dans le cholestérol des HDL. Les données sur les lipides devraient être exprimées en proportion, par exemple, cholestérol-LDL/cholestérol-HDL, ou encore, cholestérol-HDL/cholestérol total en plus des valeurs absolues.

3) Effets des fibres alimentaires sur la tolérance au glucose

Le nombre de volontaires normaux requis serait celui qui permettrait d'obtenir une diminution de 20 à 30 p. 100 de la réponse glycémique par suite du traitement aux fibres. Les groupes devraient être constitués à parts égales de personnes de sexe masculin et féminin réparties à travers les ages inclus dans l'étude. On peut se demander si des produits qui induiraient une réaction moins importante, par comparaison avec le pain, pourraient avoir un effet physiologique important s'ils faisaient partie d'un régime mixte.

L'effet de la source de fibres à l'étude peut être mis en évidence en mesurant la glycémie toutes les 15 minutes pendant 1 ou 2 heures après un repas expérimental. L'abaissement du pic ou l'aplatissement de la courbe du glucose sanguin doit être observé par comparaison avec l'effet d'un placebo (aliment de la même composition mais dépourvu de fibres) ou du pain contenant la même quantité de glucides utilisé comme contrôle. Les épreuves doivent se faire au hasard, le matin, les sujets étant à jeun depuis la veille et la signification des différences entre les périodes d'expérience et les périodes de contrôles devrait être évaluée par test-t de Student apparié.

On peut également mesurer les taux d'insuline, quoique, en l'absence de différences importantes dans la teneur en protéines ou en lipides du produit utilisé, il est probable qu'on obtienne peu de données. On peut également recueillir des signes d'une augmentation de la sensibilité à l'insuline dans des études de plus longue durée comportant l'ingestion quotidienne de suppléments de fibres et d'une dose normalisée de glucides avant l'expérience et à la fin de la période.

Pour terminer, disons qu'il est souhaitable que les aliments étudiés aient une teneur en matières grasses et en sucre suffisamment basse pour obéir aux directives internationales pour les régimes thérapeutiques des diabétiques.

4) Effets des fibres alimentaires dans le contrôle du poids

Un protocole pour l'examen de l'efficacité des fibres alimentaires en tant qu'agents susceptibles d'aider une personne à conserver ou à réduire son poids ou en tant que substances d'appoints dans le régime, devrait être orienté spécifiquement, pour ce qui est du plan, des populations cibles, du degré de surveillance et des mesures à effectuer, sur la nature du produit et le genre d'allégation que le fabricant désire faire. Si le fabricant désire alléguer qu'un supplément nutritif contenant des fibres est susceptible d'aider à perdre du poids, une étude clinique efficace devrait mettre en cause des individus menant leur train de vie ordinaire et consommant leur régime habituel (qui leur permet d'éviter de prendre du poids) avec ou sans supplément de fibres. Un modèle approprié serait une étude clinique randonisée avec groupe témoin dans laquelle, après une période de rodage, les sujets se verraient attribuer au hasard un régime contenant des fibres, ou un régime de contrôle qu'ils suivraient pendant 6 semaines; les régimes seraient ensuite inversés pour une autre période de 6 semaines. Une perte de poids pendant le traitement, constatée par comparaison avec les résultats des pesées pendant la période de contrôle, pourrait justifier une allégation relative à un effet de ce genre. Ce genre d'expérience serait probablement mené avec des personnes modérément obèses (leur poids dépassant d'au moins 20 p. 100 leur poids idéal) et pourrait être effectuée par exemple, dans un club de personnes obèses désirant perdre du poids, sous la surveillance d'un médecin et peut-être d'autres professionnels (psychologues, nutritionnistes, experts en conditionnement physique). Il ne serait pas nécessaire d'exercer une surveillance rigoureuse du régime, mais une évaluation précise des apports alimentaires, notamment des suppléments de fibres serait essentielle pour garantir que les effets observés soient bien attribuables à la consommation du produit de fibres plutôt qu'à d'autres facteurs conduisant à la perte ou au maintien du poids. Il faudrait tenir un registre de tous les aliments consommés pendant sept jours ou noter le poids des aliments consommés pendant trois jours, au début et à la fin de chaque période de traitement. Il serait utile de tenir un agenda dans lequel on inscrirait toutes les réactions indésirables, le degré d'activité (exercices) et les événements stressants. La surveillance de l'état de santé comporterait des examens médicaux préliminaires et périodiques avec la mesure de la tension artérielle et des analyses biochimiques et hématologiques appropriées. Le chercheur peut désirer évaluer la capacité du produit à induire la satiété. Ceci peut être fait subjectivement en utilisant une échelle de quatre points ayant pour limite d'une part l'absence de faim et d'autre part une faim prononcée. La réduction de la faim ainsi évaluée ne suffirait pas cependant pour appuyer une allégation à l'effet qu'un produit est susceptible de faire perdre du poids.

Si le produit est un substitut de repas contenant des fibres ou un produit de fibres devant servir de supplément à un régime hypocalorique (1000 Kcal ou moins), il faudrait un paradigme plus intensif. Le protocole requis dans ce cas serait probablement appliqué à des sujets fortement obèses sous surveillance médicale attentive, c'est-à-dire dans un service hospitalier pour le traitement de l'obésité. Le régime à faible valeur énergétique devrait être suffisamment nutritif; on donnerait des suppléments de vitamines et de minéraux au besoin. Les mesures de sécurité seraient plus rigoureuses et, selon ce que le médecin jugerait à propos, elles pourraient comprendre des examens additionnels comme un ECG et d'autres analyses du sang et de l'urine au début de l'expérience. Les mesures seraient prises à intervalles plus rapprochés que dans l'étude décrite plus haut. Les analyses de laboratoire peuvent comprendre des dosages des électrolytes, des examens de la fonction hépatique, des dosages du Mg, du Ca, du Fe, de la capacité totale de fixation du fer (TIBC) et des protéines totales ainsi qu'une numération globulaire complète. Il faudrait également, dans ces circonstances, évaluer l'apport alimentaire et noter les symptômes.

Étant donné que l'étude plus intensive comporterait vraisemblablement une stricte surveillance du régime, il est possible qu'il soit plus difficile d'obtenir des différences de poids significatives pendant les périodes de traitement et les périodes de contrôle, c'est-à-dire qu'on est susceptible d'obtenir une réduction acceptable du poids pendant les deux périodes. Dans ce cas, le produit peut se révéler bénéfique en ce qu'il peut augmenter la capacité d'adhérer à un régime hypo-calorique. Le degré d'observation du régime serait exprimé en pourcentage du nombre initial des sujets participant à l'expérience qui ont adhéré au régime pendant les deux périodes (traitement et contrôle). La nature de la réponse au produit de fibres doit, dans tous les cas, être clairement décrite, par exemple: "ce produit aidera à observer un régime alimentaire de 1000 Kcal" ou "ce produit est un agent efficace pour perdre du poids".

Les conditions générales d'expérience décrites ci-après s'appliquent aux deux paradigmes décrits plus haut: les sujets doivent être des personnes âgées de plus de 18 ans dont le poids dépasse d'au moins 20 p. 100 le chiffre souhaitable pour des individus de leur grandeur et d'ossature

comparable*, ils doivent être appariés suivant l'age, le sexe, les habitudes alimentaires, l'activité physique et d'autres paramètres démographiques que le chercheur juge utile. Le nombre des sujets participant à l'étude serait calculé de façon à ce qu'on puisse obtenir des résultats statistiquement significatifs. Ils ne doivent souffrir d'aucune maladie organique telle que des troubles cardiaques, rénaux, hépatiques ou endocriniens. Il faut que les volontaires désirent perdre du poids, mais ils ne doivent pas participer à un programme d'amaigrissement pendant la durée de l'étude.

* 1983, tables de la compagnie d'assurance-vie Métropolitaine.

ANNEXE 2

LIGNES DIRECTRICES POUR LA PLANIFICATION ET L'EXAMEN STATISTIQUE DES ÉTUDES CLINIQUES TRAITANT DE L'EFFET DES FIBRES ALIMENTAIRES SUR LA FONCTION INTESTINALE

Direction des aliments
Direction générale de la protection de la santé
Santé Canada
Ottawa, Canada

Juin, 1994

Table des matières

INTRODUCTION 3

I. PROTOCOLE 5
1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE 5
2. CONCEPTION DE L'ÉTUDE 6
2.1 La population étudiée 6
2.2 Traitements 6
2.3 Plan expérimental 8
2.4 Essais à l'insu 8
2.5 Précisions sur le déroulement de l'étude 9
2.6 Examen par un comité d'éthique 9
3. MESURES DE L'EFFICACITÉ ET MÉTHODES STATISTIQUES 9
3.1 Variables primaires et secondaires 9
3.2 Types de mesures (continues, catégoriques) 10
3.3 Méthodes statistiques 11
3.4 Interprétation des résultats 11
4. TAILLE DE L'ÉCHANTILLON 11

II. EXAMEN DU PROJET D'ÉTUDE 13
5. EXAMEN DU PROTOCOLE 13
6. FICHIERS DE DONNÉES 13
7. DOCUMENTATION DES MÉTHODES STATISTIQUES 14
7.1 Modèle statistique sous-jacent à l'analyse 14
7.2 Suppositions sous-jacentes aux méthodes statistiques et vérification des suppositions dans la mesure du possible .. 14
7.3 Vérification des allégations cliniques 14
8. CONSIDÉRATIONS D'ORDRE STATISTIQUE ET ANALYTIQUE 15
8.1 Corrections en fonction de covariables aléatoires 15
8.2 Gestion des abandons et des données manquantes 15
8.3 Études multi-centriques 16
9. INTERPRÉTATION RÉGLEMENTAIRE 16

RÉFÉRENCES 17
Méthodes acceptables d'analyse des fibres alimentaires 17
Taille des particules 17
Généralités 18

LIGNES DIRECTRICES POUR LA PLANIFICATION ET L'EXAMEN STATISTIQUE D'ÉTUDES CLINIQUES DE L'EFFET DES FIBRES ALIMENTAIRES SUR LA FONCTION INTESTINALE

INTRODUCTION

Les présentes lignes directrices visent à aider les candidats et les évaluateurs dans la planification, la présentation et l'examen des études cliniques sur la fonction intestinale soumises à la Direction générale de la protection de la santé en vue de démontrer l'efficacité d'une source nouvelles de fibres alimentaires. Des données portant sur l'innocuité devraient aussi avoir été fournies pour démontrer l'acceptabilité de ces sources de fibres alimentaires.

Les fibres nouvelles ou les sources de fibres nouvelles sont des produits alimentaires qui ont été fabriqués en tant que sources de fibres alimentaires et

a) qui n'ont normalement jamais été employés dans une mesure significative pour l'alimentation humaine, ou

b) qui ont subi un traitement chimique, comme l'oxydation, ou physique, comme le broyage très fin, qui a modifié les propriétés des fibres qu'ils contiennent, ou

c) qui contiennent des fibres d'origine végétale très concentrées.

En 1988, la Direction générale de la protection de la santé a publié les Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent. Ces lignes directrices ont été élaborées en vue d'aider les fabricants à déterminer les méthodes qui pourraient être utilisées pour vérifier l'innocuité et l'efficacité physiologique des sources de fibres nouvelles. La régularisation de la fonction intestinale est l'un des effets physiologiques pour lesquels on peut tester une source donnée de fibres nouvelles en vue de démontrer sa valeur en tant que source de fibres alimentaires. Comme on avait besoin

d'un protocole normalisé pour la réalisation d'études à ce sujet et de critères pour l'évaluation des résultats, les présentes lignes directrices ont été établies.

Les lignes directrices se présentent en deux parties. La première (sections 1 à 4) traite principalement de la phase de planification du **PROTOCOLE** d'un essai clinique. La deuxième partie (sections 5 à 9) aborde les aspects statistiques touchés par l'**EXAMEN DES PROJETS D'ÉTUDES**.

Les présentes lignes directrices remplacent l'Annexe B 1) du Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires «Projet de lignes directrices pour des études cliniques - 1) Effets des aliments contenant des fibres alimentaires sur la fonction intestinale» et l'Annexe I 1) de la Lettre de renseignements N° 700, ainsi que la référence faite dans le document «Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent» à l'Annexe I 1) de la L.R. N° 700.

Pour établir ces lignes directrices, la Direction générale s'est basée sur le Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires publié en 1985 et sur le résultat d'une consultation menée en août auprès de scientifiques canadiens oeuvrant dans le domaine des fibres alimentaires. Ces scientifiques ont contribué à l'élaboration des exigences de base du protocole d'étude et ont défini les critères de réalisation de l'objectif primaire (pour plus de détails, voir «Consultation d'experts», sous la rubrique Références, à la fin du document.)

I. PROTOCOLE

1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

1.1 On devrait décrire les objectifs précis de l'étude. L'objectif primaire et les questions ou objectifs secondaires devraient être clairement énoncés, de préférence sous forme d'hypothèses à vérifier et de critères à satisfaire. Ces renseignements sont nécessaires pour qu'on puisse déterminer si la taille des échantillons et le pouvoir statistique sont satisfaisantes.

1.1.1 L'**objectif primaire** de l'étude est de démontrer un effet positif sur la fonction intestinale. La démonstration que cet objectif a été atteint se fait en deux étapes.

La première étape consiste à vérifier une hypothèse nulle. En statistique, lorsqu'on vérifie une hypothèse, le rejet de l'hypothèse nulle constitue une confirmation de l'hypothèse contraire. Selon le présent protocole, l'**hypothèse nulle** serait formulée comme suit :

> *Le poids moyen quotidien des selles des sujets sous régime contenant les fibres d'essai n'est pas supérieure à celui des «témoins négatifs», soit ceux sous régime exempt des fibres en question.*

Par conséquent, l'**hypothèse contraire** serait la suivante : *Le poids fécal avec les fibres d'essai est plus grand qu'en leur absence (témoins négatifs).*

La deuxième étape consiste à satisfaire au critère suivant, qui fournit une mesure de la signification biologique :

> *Le changement du poids quotidien moyen des selles des sujets ayant consommé les fibres d'essai doit atteindre au moins 50 % de celui obtenu avec les «témoins positifs», soit ceux qui ont consommé un son de blé standard (gros son de blé dur roux, AACC).*

La différence dans le poids frais moyen quotidien des selles entre les groupes d'essai ou témoin positif et le groupe témoin négatif sera exprimée

en grammes par gramme de fibres ajoutées au régime des groupes d'essai ou témoin positif.

Pour plus de détails sur les questions et hypothèses secondaires, voir la sous-section 3.1.

1.1.2 L'étude doit produire des résultats qui peuvent être considérés comme démontrant de façon concluante, et non préliminaire, l'effet des fibres sur la fonction intestinale.

2. CONCEPTION DE L'ÉTUDE

2.1 La population étudiée

2.1.1 La population étudiée devrait être définie en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion des sujets. Ces critères devraient donner l'assurance que les sujets conviennent à l'objectif de l'étude.

2.1.2 La population étudiée devrait être composée d'individus en santé normaux, vivant chez eux. Les groupes devraient être constitués à parts égales de personnes de sexe masculin et féminin âgées de 18 à 65 ans. Si un produit vise un groupe d'âge précis, l'étude devrait être faite avec des sujets de ce groupe d'âge, les deux sexes étant représentés en nombre égal. Il est raisonnable d'exclure les personnes qui consomment des quantités très faibles ou très élevées de fibres. Lorsque la population comprend des femmes non ménopausées, chaque période de traitement devrait débuter à la même étape du cycle menstruel de chaque femme.

2.2 Traitements

2.2.1 On devrait décrire les différents aspects des traitements : doses, fréquences, durées, ajustements, variables concomitantes, etc. On devrait aussi préciser les éléments tels que les périodes de base, les comparaisons entre les traitements proposés et la composition des groupes témoins.

2.2.2 Le régime témoin «négatif», c.-à-d. celui consommé pendant l'étude à part des produits contenant les fibres d'essai, devrait être similaire au régime qu'on retrouve

normalement dans la population en général. L'apport en protéine devrait représenter de 10 à 15 %, celui des matières grasses de

30 à 35 %, et celui des glucides de 45 à 55 % de l'apport en énergie. La teneur en fibres alimentaires du régime témoin devrait se situer entre 13 et 20 grammes par jour. Les repas devraient être planifiés, préparés et pesés par l'équipe de recherche; en d'autres termes, le régime devrait être «contrôlé sur le plan métabolique».

L'utilisation d'un régime non contrôlé sur le plan métabolique augmenterait le risque d'obtenir des résultats statistiquement non significatifs. Il serait alors essentiel d'avoir un plus grand nombre de sujets, qui devraient tenir un registre précis de tout ce qu'ils consomment. Bien que le recours à ce type de régime puisse constituer une approche moins coûteuse, il faut aussi tenir compte de la possibilité d'obtenir ainsi des résultats non concluants. Il est donc fortement recommandé d'adopter la méthode du régime contrôlé sur le plan métabolique. D'ailleurs, on présumera généralement, dans le reste du présent document, que cette méthode sera utilisée.

2.2.3 L'un des traitements doit être fondé sur la consommation de gros son de blé dur roux de l'AACC (American Association of Cereal Chemists), qui servira de substance témoin positive ou de norme contre laquelle on pourra mesurer le rendement des fibres d'essai.

2.2.4 Il faut fournir suffisamment de précisions sur la source de fibres d'essai pour pouvoir clairement identifier et caractériser le produit.

2.2.5 La quantité de fibres d'essai ajoutée au régime devrait être telle qu'elle aura un effet, sans toutefois compromettre l'équilibre du régime alimentaire ni produire d'effets indésirables sur le système gastro-intestinal. La meilleure façon d'arriver à ce résultat est de procéder à des essais préliminaires. La source de fibres devrait être incorporée à des aliments dans lesquels on s'attend normalement à retrouver ces fibres. Les fibres témoins positives doivent être ajoutées selon les mêmes quantités en fonction de la teneur en fibres et être incorporées dans les mêmes aliments que dans le cas des fibres d'essai. Outre le fait qu'il soit incorporé et cuit dans les aliments de la même façon que les fibres d'essai, le gros son de blé dur roux de l'AACC ne devrait être transformé ni physiquement ni chimiquement, p. ex. être blanchi, précuit ou finement moulu, car ces transformations peuvent modifier l'effet de cette source de fibres sur la fonction intestinale.

2.2.6 On devrait fixer la durée de chaque traitement en prenant en considération la période requise par les sujets pour s'adapter aux fibres d'essai et le temps nécessaire au transit des fibres dans le tube digestif. Il faut prévoir un minimum de sept jours au début du traitement pour l'adaptation et au moins quatre autres journées pour le prélèvement des selles (voir aussi la section 3.2.2). Une période plus longue tant pour l'adaptation que pour l'élimination serait plus sûre et augmenterait la précision des résultats.

2.3 Plan expérimental

2.3.1 La description du plan expérimental devrait indiquer comment est structurée l'étude (essais croisés, blocs équilibrés incomplets, plusieurs chercheurs, etc.) ainsi que les méthodes de randomisation. On devrait expliquer la pertinence du plan expérimental à l'égard du traitement et de l'effet à l'étude. On devrait fournir des précisions sur la stratification ou la méthode des blocs utilisée pour éliminer les sources connues de variation. Les méthodes de randomisation devraient permettre d'éviter les biais de sélection pouvant découler de sources de variation connues ou inconnues qui n'ont pas été éliminées par la stratification.

2.3.2 Trois régimes seront étudiés : le régime expérimental, le régime témoin positif et le régime témoin négatif. On devrait contrôler et surveiller au cours de l'étude les facteurs qui pourraient influer sur les résultats.

2.3.3 Dans le cas des études sur la fonction intestinale, les essais croisés à trois périodes, pour lesquels les sujets agissent comme leurs propres témoins, sont acceptables. Le plan expérimental en blocs équilibrés incomplets peut aussi convenir. Dans toute la mesure du possible, les études devraient consister en des essais à double insu.

2.4 Essais à l'insu

2.4.1 Le type d'essai à l'insu effectué (à insu partiel, à simple insu ou à double insu) devrait être indiqué ainsi qu'une résumé de la méthode précise suivie pour garantir le caractère aveugle de l'étude. On devrait tenter de déterminer si le degré d'insu est suffisant pour réduire le plus possible les biais potentiels chez les sujets, les observateurs et les analystes.

2.4.2 Comme il est mentionné au paragraphe 2.3.3, les études sur la fonction intestinale devraient, dans la mesure du possible, être basées sur des essais à double insu.

2.5 Précisions sur le déroulement de l'étude

2.5.1 Les renseignements additionnels à fournir touchant le protocole concernent les interventions prévues, la durée de l'étude, la gestion des cas d'abandon de traitement, la vérification de la conformité au traitement, le contrôle de la qualité, etc.

2.5.2 Il peut être utile de présenter un schéma descriptif du plan expérimental.

2.6 Examen par un comité d'éthique

2.6.1 Le protocole proposé devrait être examiné par le comité de l'établissement chargé de veiller à ce que les études soient réalisées de manière acceptable sur le plan éthique.

3. MESURES DE L'EFFICACITÉ ET MÉTHODES STATISTIQUES

3.1 Variables primaires et secondaires

3.1.1 La principale variable mesurée sera le poids quotidien moyen des selles, exprimé en poids frais total divisé par le nombre de jours de prélèvement. Toutes les selles produites durant la période de l'étude doivent être recueillies et pesées. Il faut également prendre note de l'heure et de la date de chaque selle.

3.1.2 La fréquence des selles et leur poids individuel doivent être consignés, car ces données seront évaluées en tant que variables secondaires, à des fins de vérification de la validité.

3.1.3 Les sujets devraient tenir tout au long de l'étude un registre quotidien, dans lequel ils noteront l'heure et la date des selles, les symptômes liés à la fonction gastro-intestinale, les changements dans les activités physiques habituelles, les événements sources de stress et toute

autre observation jugée pertinente par le chercheur. De plus, les questions suivantes devraient être posées à la fin de chaque période :

Avez-vous éprouvé des douleurs abdominales?
Avez-vous éprouvé des ballonnements abdominaux?
Avez-vous souffert d'incontinence anale (difficulté à prévenir la défécation)?
Avez-vous eu d'autres problèmes?

Ces renseignements aideront à déterminer si les fibres d'essai présentent des problèmes d'acceptabilité et si des facteurs non-contrôlés auraient pu avoir influencé les résultats.

3.1.4 La teneur en fibres de la source de fibres d'essai devrait être mesurée à l'aide de l'une des trois méthodes mentionnées à la fin des présentes lignes directrices. Toutes les mesures de fibres, y compris celles du son de blé de l'AACC, devraient être prises à l'aide de la même méthode puisqu'on ne peut présumer une équivalence totale entre les méthodes. De plus, selon la nature de la source de fibres, il serait bon de déterminer la taille des particules en appliquant la méthode de Mongeau et Brassard (1982) ou une méthode équivalente.

3.2 Types de mesures (continues, catégoriques)

3.2.1 La fréquence des mesures et les techniques utilisées devraient être décrites. Dans le cas des variables impliquant l'attribution de cotes, on devrait définir clairement la méthode de cotation de façon à assurer la précision et la cohérence des données rapportées.

3.2.2 Le prélèvement des selles doit être effectué durant quatre jours consécutifs ou plus. En effet, si la période de prélèvement est trop courte, les résultats pourront varier considérablement, selon le moment et la fréquence des selles des sujets. Ce facteur devient moins important lorsque la période d'observation s'allonge. Bien que l'emploi de marqueurs soit recommandé (voir 3.2.3), on ne devrait pas remplacer une période de prélèvement adéquate par la correction des mesures de poids frais des selles en fonction d'un marqueur ou de la durée de transit. Il n'y a pas de rapport linéaire simple entre la quantité de selles et la présence de marqueurs dans les selles.

3.2.3 Il est recommandé d'utiliser des marqueurs opaques aux rayons X pour garantir que la totalité des selles a été prélevées. Au moins 95 % des marqueurs devraient être récupérés.

3.2.4 Toutes les selles doivent être prélevées durant des périodes de plusieurs jours consécutifs, les périodes devant être les mêmes pour les régimes expérimentaux et les régimes témoins.

3.3 Méthodes statistiques

3.3.1 Les méthodes d'analyses proposées devraient être décrites avec suffisamment de précision pour qu'on puisse démontrer leur pertinence relativement aux objectifs visés, aux types de données et à la conception de l'étude.

3.4 Interprétation des résultats

3.4.1 Le fondement des conclusions et des interprétations des résultats devraient être discuté.

3.4.2 L'écart en poids frais quotidien moyen des selles entre fibres ajoutées (celles à l'étude ou celles du témoin positif) et absence de fibre (témoins négatifs), doit être exprimé en grammes par gramme de fibres ajoutées, plutôt qu'en pourcentage du poids initial des selles.

3.4.3 La description détaillée de l'objectif primaire et des deux étapes à suivre pour atteindre cet objectif a été abordée à la section 1. Ces renseignements servent de base pour l'interprétation des résultats de l'étude.

4. TAILLE DE L'ÉCHANTILLON

4.1.1 On devrait expliquer comment on a procédé pour déterminer la taille de l'échantillon et décrire, s'il y a lieu, les considérations d'ordre statistique et pratique. On devrait fournir les formules appliquées pour déterminer la taille et la pertinence de l'échantillon ainsi que les calculs effectués à cet effet ou les sources de référence. Les données estimatives utilisées dans les formules devraient être indiquées et on devrait expliquer comment elles ont été obtenues.

4.1.2 Il doit y avoir au moins 12 sujets pour les essais croisés à trois périodes. Ce nombre devrait probablement être plus élevé dans le cas d'un plan expérimental en blocs équilibrés incomplets. Le nombre de sujets utilisés devrait être fondé sur les calculs dont il est fait mention au paragraphe 4.1.1. Le nombre de sujets sera en partie fonction du degré de contrôle que la personne qui mène l'étude peut avoir sur eux. Lorsque les sujets étudiés vivent chez eux ou consomment un régime non contrôlé, c'est possible qu'il en faudra un plus grand nombre que si les sujets sont observés dans un service d'étude du métabolisme ou que leur régime est contrôlé.

II. EXAMEN DU PROJET D'ÉTUDE

5. EXAMEN DU PROTOCOLE

5.1 L'examen du projet d'étude commence par l'examen du **PROTOCOLE**, qui porte sur les éléments suivants : OBJECTIFS DE L'ÉTUDE, CONCEPTION DE L'ÉTUDE, MESURES DE L'EFFICACITÉ ET MÉTHODES STATISTIQUES, TAILLE DE L'ÉCHANTILLON, DÉVIATIONS DU PROTOCOLE, JUSTIFICATION DES DÉVIATIONS, MODIFICATIONS, ANALYSES ADDITIONNELLES, etc.

5.2 On devrait fournir, en plus des résultats, des précisions sur le déroulement de l'étude. Tout changement important dans le protocole ou le déroulement de l'étude apporté une fois les travaux commencés devrait être mentionné et les conséquences de ce changement analysés.

6. FICHIERS DE DONNÉES

Exemple:

SUJET	CENTRE	ÂGE	SEXE	VARIABLE1	VARIABLE2	VARIABLE3
#001	CODE 1	#	M	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR 3
#002	CODE 1	#	M	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR 3
#003	CODE 1	#	F	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR 3
#004	CODE 1	#	F	VALEUR 1	VALEUR 2	VALEUR 3

6.1 Les fichiers de données peuvent être fournis sur disquette ou sur bande. Ces fichiers devraient être présentés sous forme de tableaux à double entrée (sujet par variable), ce qui permettra à l'évaluateur d'examiner rapidement les données sur un sujet particulier à la base des comparaisons de groupes critiques.

6.2 Les fichiers peuvent être divisés en catégories (ex. démographie, efficacité, aspects cliniques, laboratoire).

6.3 Les fichiers devraient être documentés de façon que les données puissent être facilement repérées et extraites s'il faut procéder à des analyses additionnelles.

7. DOCUMENTATION DES MÉTHODES STATISTIQUES

7.1 Modèle statistique sous-jacent à l'analyse

7.1.1 Le modèle statistique sous-jacent à l'analyse devrait être décrit avec précision et en profondeur. Il faut utiliser un modèle conforme à la conception de l'étude et préciser les suppositions sous-jacentes. Dans la mesure du possible, on devrait démontrer que les données satisfont aux suppositions critiques.

7.2 Suppositions sous-jacentes aux méthodes statistiques et vérification des suppositions dans la mesure du possible

7.2.1 Les énoncés des allégations cliniques à l'étude devraient être exprimés sous forme d'hypothèses nulles et secondaires. On devrait décrire les méthodes statistiques appliquées pour évaluer les effets, établir les intervalles de confiance, etc. et fournir les références au besoin. Il est important d'indiquer la mesure dans laquelle les analyses étaient prévues avant que l'on dispose des données et, si tel n'est pas le cas, comment on a évité les biais en choisissant l'analyse particulière utilisée pour en arriver aux conclusions.

7.3 Vérification des allégations cliniques

7.3.1 Les éléments statistiques de l'épreuve («test statistics»), les distributions d'échantillonnage en fonction de l'hypothèse nulle, les valeurs des variables à tester, les valeurs prédictives et les données sommaires intermédiaires devraient être présentées sous une forme qui permet une vérification facile et rapide. On devrait fournir, pour chaque type d'analyse utilisé, un spécimen d'imprimé d'ordinateur de l'analyse d'une variable, avec renvois aux tableaux de résultats. Par exemple, les données analysées à l'aide de méthodes d'analyse de variance devraient être accompagnées de sommaires des moyennes et des variances par sous-groupe approprié, d'une table d'analyse de variance avec décomposition adéquate des sommes des carrés, éléments statistiques d'épreuves, contrôles de validité, etc. Le fait

de fournir la liste des programmes utilisés pour l'analyse des données permettra également une vérification rapide et aisée des méthodes statistiques.

8. CONSIDÉRATIONS D'ORDRE STATISTIQUE ET ANALYTIQUE

8.1 Corrections en fonction de covariables aléatoires

8.1.1 On devrait expliquer dans le rapport le choix des données démographiques ou des mesures de base, des traitements concomitants ou de tout autre covariable aléatoire ou facteur prognostique ainsi que les corrections effectuées en fonction de ces données. On devrait aussi fournir les méthodes de correction employées (p. ex. analyse de covariance, modèle de régression de Cox), les résultats des analyses et les renseignements à l'appui (ex. moyennes corrigées, effets des covariables aléatoires).

8.2 Gestion des abandons et des données manquantes

8.2.1 On devrait évaluer les résultats de l'essai clinique en fonction tant du sous-groupe de sujets qui a pleinement participé à l'essai que de la population entière randomisée (la population qu'on veut traiter). Les personnes qui n'ont pas pleinement participé à l'essai sont des cas soit d'abandon soit de déviation. Les cas d'abandon sont ceux qui ont abandonné l'étude en raison de troubles dûs aux fibres testées ou d'autres facteurs qui peuvent être pertinents ou non à l'évaluation des fibres d'essai, du protocole, etc. Les cas de déviation sont les sujets qui n'ont tout simplement pas respecté le protocole. Il faut fournir toutes les données, et identifier tous les cas d'abandon et de déviation. Cependant, les données des cas de déviation ne doivent pas être utilisées pour l'analyse primaire, tandis que celles des cas d'abandon pourraient l'être.

Plusieurs facteurs doivent être pris en considération lorsqu'on analyse les effets des abandons, y compris les raisons des abandons, le moment où ils surviennent et la proportion d'abandons au cours des différentes périodes de traitement. Ne pas tenir compte des cas d'abandon pourrait induire en erreur ou fausser les résultats de l'étude. On devrait aussi décrire comment on procédera relativement aux données manquantes (p. ex. l'imputation) et fournir des précisions sur les méthodes employées, les valeurs imputées et les hypothèses sous-jacentes.

8.3 Études multi-centriques

8.3.1 Il est possible de planifier une étude qui sera réalisée dans plusieurs centres qui utilisent un protocole commun et dont les données seront analysées de façon globale. On devrait alors fournir les données et les résultats des tests d'homogénéité (p. ex. un test vérifiant l'interaction entre les centres et les traitements) obtenus pour chaque centre. L'analyse combinée devrait être pertinente à la conception de l'étude. Ces études multi-centriques diffèrent des études distinctes qui sont parfois réunies pour former une méta-analyse. La compilation des résultats provenant d'études distinctes exige qu'on prenne soigneusement en considération la composition des groupes de sujets, la conception et le déroulement des études, les critères d'efficacité, la disponibilité de résultats positifs et négatifs, etc.

9. INTERPRÉTATION RÉGLEMENTAIRE

9.1 Des résultats démontrant l'efficacité d'une source donnée de fibres nouvelles sur la fonction intestinale (voir section 1), sous réserve que la source satisfait aux critères d'innocuité énoncés dans les «Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent», permettraient l'inclusion de cette source de fibres dans la déclaration concernant les fibres alimentaires qu'on retrouve sur l'étiquette d'un produit alimentaire. Cela permettrait également à cette source de faire l'objet d'une allégation concernant la teneur en fibres du produit, p. ex. «source de», «source élevée de» ou «source très élevée de» fibres alimentaires.

9.2 Si l'efficacité d'une source donnée de fibres nouvelles pour un produit ou un groupe de produits alimentaires particulier a été démontrée, en conformité avec les présentes Lignes directrices, les fabricants de produits alimentaires similaires contenant la même source de fibres pourront faire les allégations susmentionnées sans avoir à effectuer des essais cliniques, à condition que les caractéristiques physiques et les propriétés des fibres dans les aliments ainsi que les concentrations des macro-éléments des aliments soient similaires.

9.3 On peut également utiliser le présent protocole pour démontrer l'efficacité sur la fonction intestinale d'un apport quotidien raisonnable d'un produit donné, comme du pain ou des céréales, à l'appui d'allégations telles que «favorise la régularité» ou «améliore la fonction intestinale» sur l'étiquette du produit ou dans la publicité faite à son sujet.

RÉFÉRENCES

Méthodes acceptables d'analyse des fibres alimentaires

Mongeau, R. et R. Brassard. Enzymatic gravimetric determination in foods of dietary fiber as the sum of insoluble and soluble fiber fractions: summary of collaborative study. J.AOAC Int. 76:923-925, 1993.
(Nota : Il s'agit de la méthode n° 992.16 de l'AOAC. On peut se procurer auprès de la Direction générale de la protection de la santé une version détaillée de cette méthode, qui porte le code d'identification HPB-FC-12, janvier 1992.)

Prosky, L., N-G. Asp, I. Furda, J.W. Devries, T.F. Schweizer et B.F. Harland. Determination of total dietary fiber in foods and food products: Collaborative study. J. AOAC 68(4):677-679, 1985 ou révisions ultérieures.
(Nota : La méthode de Prosky et al. surestime la teneur en fibres des légumes secs autres que le soya, à moins que les échantillons soient analysés non cuits ou après autoclavage.)

Englyst, H., H.S. Wiggins et J.H. Cummings. Determination of dietary fibre as non-starch polysaccharides by gas-liquid chromatography. The Analyst, 117:1707-1714, 1992.
(Nota : Cette méthode, combinée à l'analyse lignine permanganate, produit des résultats comparables à ceux des deux autres méthodes, bien que dans certains cas les valeurs soient plus faibles malgré la correction effectuée.)

Taille des particules

Mongeau, R. et R. Brassard. Insoluble dietary fibre from breakfast cereals and brans: bile salt binding and water-holding capacity in relation to particle size, Cereal Chem., 59(5):413-417, 1982.

Généralités

Consultation d'experts en fibres alimentaires, Direction générale de la protection de la santé, 27 et 28 août 1992:

Terms of Reference (cadre de référence)
Meeting report (compte rendu de la réunion)
List of Participants (liste des participants)

Lignes directrices concernant l'innocuité et les effets physiologiques des sources de fibres nouvelles et des produits alimentaires qui en contiennent, Direction générale de la protection de la santé, février 1988.

Santé et Bien-être social Canada, Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires, Ottawa, Approvisionnements et Services Canada, 1985.

Direction générale de la protection de la santé, Lettre de renseignements N° 700, Rapport du Comité consultatif d'experts sur les fibres alimentaires, 6 décembre 1985.

Direction générale de la protection de la santé, Lettre de renseignements N° 736, Les fibres alimentaires, 5 février 1988.

On peut se procurer des exemplaires des publications et rapports de la Direction générale de la protection de la santé susmentionnés en s'adressant à : Division d'évaluation en nutrition, Direction des aliments, Direction générale de la protection de la santé, Santé Canada, Pré Tunney, Ottawa (Ontario) K1A 0L2, tél. (613) 957-0352, téléc. (613) 941-6636.